

외과중환자의 중증도와 혈중 셀레늄 및 아연농도의 상관관계: 이차출판

*연세대학교 원주의과대학 외과학교실, †연세대학교 의과대학 외과학교실

장지영* · 심홍진* · 이승환[†] · 이재길[†]

Serum Selenium and Zinc Levels in Critically Ill Surgical Patients: Secondary Publication

Ji Young Jang, M.D.*, Hongjin Shim, M.D.*, Seung Hwan Lee, M.D.[†], Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.[†]

*Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

[†]Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To determine how serum selenium and zinc affect the outcomes of critically ill surgical patients.

Methods: The medical records of 162 patients admitted to a surgical intensive care unit (ICU) from October 2010 to July 2012 and managed for more than 3 days were retrospectively investigated.

Results: The mean patient age was 61.2 years and median ICU stay was three days. The mean Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II score was 18.0. Eighteen of the study subjects (11.1%) died in the ICU. The mean selenium levels were 83.5±24.4 ng/dl in those who survived versus 83.3±29.6 ng/dl in those who died. The mean zinc levels were 46.3±21.7 μg/dl in the survivors and 65.6±41.6 μg/dl in those who died. The mean selenium concentrations were significantly different in shock and non-shock patients (77.9±25.4 ng/dl, 87.2±23.1 ng/dl; p=0.017). Furthermore, mean serum selenium was lower in patients with sepsis than in traumatic or simply postoperative patients (p<0.001, p=0.038). Serum Zn was significantly lower in patients with sepsis than in trauma patients (43.4±25.4 μg/dl vs. 54.8±28.1 μg/dl; p=0.038).

Conclusion: To determine the effects of serum selenium and zinc levels in critically ill surgical patients, a large-scale prospective study is needed. In critically ill surgical patients, serum selenium levels of the patients with shock were lower than that of non-shock patients. However, serum selenium and zinc levels did not show the significance to determine the patient's outcome. (*J Acute Care Surg* 2014;4:18-23)

Key Words: Selenium, Zinc, Critical illness, Surgery

Correspondence to:

Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.
Department of Surgery, Yonsei
University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2127
Fax: +82-2-313-8289
E-mail: jakii@yuhs.ac

Received April 12, 2014, Revised April 13, 2014, Accepted April 14, 2014

*This article was reprinted from an article in the Journal of Critical Care (Jang JY, et al. Serum selenium and zinc levels in critically ill surgical patients. 2014;29:317.e5-8) in Korean, with a permission of Editor-in-Chief.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ISSN 2288-5862(Print), ISSN 2288-9582(Online)

서론

셀레늄(selenium, Se)은 항산화, 항염증 그리고 면역 기능에 있어 필수적인 미량원소이다. 이것은 활성 산소(reactive oxygen species, ROS), 특히 과산화물(superoxide)을 환원시키는 글루타티온 페록시다아제(glutathione peroxidase)의 필수 구성요소이다 [1]. 또한 아연(zinc)은 상처 회복과 재생 그리고 면역계에 있어서 여러 생리적 기능을 담당하는 필수 미량원소이다 [2,3]. 중환자에서 혈중 셀레늄과 아연의 역할에 대해 여러 보고가 되었으며, 이 원소들의 결핍이 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 및 패혈증과 관련이 있다는 것이 알려지게 되었다. 그러나 셀레늄과 아연의 혈중농도가 환자의 임상결과와 병리에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 그리고 수술 결과나 외과계 중환자에 있어, 혈중 셀레늄과 아연이 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구는 제한적이다 [4-10]. 이에 본 연구에서는 혈중 셀레늄, 아연농도와 외과계 중환자의 임상결과 사이의 연관성에 대한 평가를 해보고자 한다.

대상 및 방법

2010년 10월부터 2012년 7월까지 외과 중환자실에 입원하였던 162명 환자의 의무기록을 분석하였다. 모든 대상환자는 중환자실에 3일 이상 입원하였던 환자였다. 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 나이, 성별, Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II 점수, 중환자실 입원기간, 기계호흡기간, 패혈성 쇼크와 사망여부를 확인하였다. 수치들은 평균값과 표준편차 또는 중앙값과 최소 최대값으로 나타내었다. 중환자실 입실 첫날에 혈중 셀레늄과 아연검사를 위해 채혈하였다. 중환자실 입원의 원인을 패혈증, 외상, 패혈증 없는 수술 후 관리로 분류하였다. 패혈증은 감염이 동반된 SIRS로 정의하였다. 본 연구에서 장관 천공이나 장 허혈로 인한 복막염이 있는 환자들은 패혈증을 가지는 것으로 분류하였다. 쇼크는 평균혈압이 65 mmHg 이하이거나 수축기 혈압이 평소 혈압보다 40 mmHg 이상 떨어진 경우로 정의하였다. 또한 핍뇨나 의식상태 변화 또는 장기 부전 같은 관류부전이 있거나, 혈압상승제가 투여된 경우도 쇼크로 정의하였다.

통계분석은 IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 결과와 관련된 임상 변수들의 분석에는 t-test와 일원배치 분산분석(ANOVA)이 사용되었다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 이하일 때로 하였다. 본 연구는 세브란스병원

임상연구위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고 진행되었다(IRB No. 2013-0015-001).

혈중 셀레늄과 아연의 측정

중환자실 입원 첫날에 혈중 셀레늄과 아연을 측정하기 위해 약 10 ml의 혈액을 말초 혈관과 중심정맥에서 채취하였다. 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청 샘플은 상온 상태로 외부 검사기관으로 보내졌다. 셀레늄은 ng/ml로 표현되었고 Absorption Spectrometer-Graphite Furnace (VARIAN, Sydney, Australia)를 이용하여 graphite furnace atomic absorption spectrometry법으로 측정하였다. 혈중 셀레늄의 참고치는 95~165.0 ng/ml였고, 혈중 아연의 참고치는 66~110 µg/dl였다.

결과

환자의 특성

총 162명의 환자들이 연구에 포함되었으며, 103명(63.6%)은 남자였다. 평균 나이는 61.2±15.0세, 중환자실 재원기간의 중앙값은 5일(3~115일)이었고, 평균 APACHE II 점수는 18.0±8.0이었다. 89명의 환자에서 기계호흡이 사용되었으며, 사용기간은 중앙값 2일(1~38일)이었고, 65명(40.1%)의 환자에서 쇼크가 관찰되었다.

대상 환자들 중 136명은 수술적 치료를 받았으며, 외상을 당한 20명과 패혈증이 있는 6명은 수술 없이 보존적으로 치료받았다. 수술을 받은 136명 중 95명(69.9%)에서는 응급수술을 시행하였다.

중환자실 입실의 주요 원인은 패혈증(80명, 49.4%), 외상(47명, 29.0%), 그리고 수술 후 상태(35명, 21.6%)였다. 패혈증 환자 80명 중 44명(55.0%)은 장 천공으로 인한 범발성 복막염이었고 23명(28.8%)은 교역성 장폐색이었다. 7명은 과사성 횡장염, 과사성 근막염, 비교역성 장폐색, 그리고 수술 후 출혈로 수술을 받았으며, 6명은 수술 없이 보존적 치료만 받았다(Fig. 1). 65명(40.1%)은 쇼크가 있었으며, 이 환자들 중 18명은 사망하였다. 중환자실 입실 첫날의 혈중 셀레늄과 아연의 평균값은 각각 83.5±24.4 ng/dl와 48.4±25.3 µg/dl이었다(Table 1).

셀레늄, 아연과 사망의 관계

환자를 생존군(n=144)과 사망군(n=18)으로 나누었을 때, 평균 APACHE II 점수(17.3±7.8 vs. 23.3±8.3)와 기계호흡의 기간(2일 [1~24일] vs. 6일 [1~38일])은 두 그룹 간에 차이가 없었다. 그리고 평균 혈중 셀레늄 수치(83.5±23.8 ng/dl vs. 83.3±29.6 ng/dl; p=0.966) 또한 통계적 차이가 없었다(Table 2).

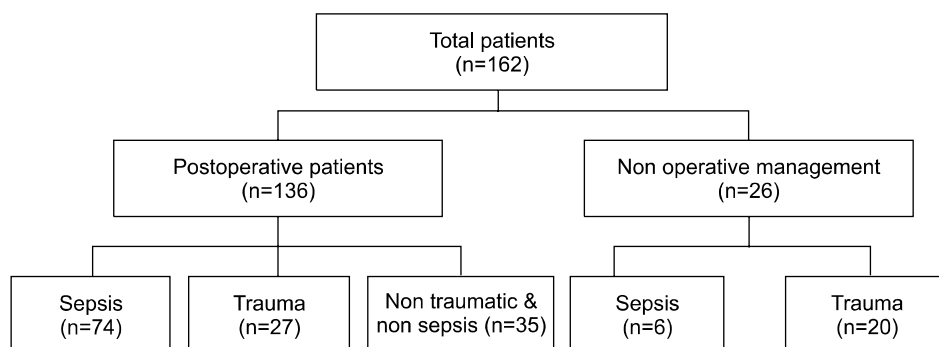


Fig. 1. Flowchart of enrolled patients.

Table 1. Patient characteristics

Variable	Value
Age (y)	61.2±15.0
Sex (male)	103 (63.6)
Hypertension	57 (35.2)
Diabetes mellitus	31 (19.1)
Chronic kidney disease	10 (6.2)
Coronary artery occlusive disease	13 (8.0)
Malnutrition	15 (9.3)
Obesity	40 (24.7)
APACHE II score	18.0±8.0
ICU stay (d)	5 (3~115)
Duration of MV (d)	2 (1~38)
Selenium (ng/dl)	83.5±24.4
Zinc (μg/dl)	48.4±25.3
Causes of admission	
Sepsis	80 (49.4)
Trauma	47 (29.0)
Postoperative	35 (21.6)
Procalcitonin in sepsis patients (ng/ml)	76 (46.9), 9.47 (0~200)
Shock	65 (40.1)
Mortality	18 (11.1)

Values are presented as number (%), mean±standard deviation, or median (range).

APACHE: acute physiologic and chronic health evaluation, ICU: intensive care unit, MV: mechanical ventilation.

셀레늄, 아연과 쇼크의 관계

쇼크가 없었던 군과 있었던 군 간에 평균 셀레늄 수치는 통계적으로 차이가 있었다(87.2±23.1 ng/dl vs. 77.9±25.4 ng/dl; $p=0.017$). 그러나 평균 혈중 아연농도에 있어서는 유의미한 차이가 없었다(50.2±24.2 μg/dl vs. 45.8±26.7 μg/dl; $p=0.273$; Table 3).

셀레늄, 아연과 중환자실 입실 원인의 관계

환자를 중환자실 입실 원인에 따라, 패혈증(80명, 49.4%), 외상(47명, 29.0%), 수술 후 상태(35명, 21.6%)의 세 군으로 분류하였

Table 2. Comparison between survivors and non-survivors

	Survivors (n=144)	Non-survivors (n=18)	p-value
Age (y)	61.0±15.0	62.4±14.9	0.701
APACHE II	17.3±7.8	23.3±8.3	0.002
Hospital stay (d)	18.5 (3~201)	29 (3~114)	0.482
ICU stay (d)	5 (3~38)	10 (3~115)	0.036
Duration of MV (d)	2 (1~24)	6.0 (1~38)	0.004
Selenium level (ng/dl)	83.5±23.8	83.3±29.6	0.966
Zinc level (μg/dl)	46.3±21.7	65.6±41.6	0.068

Values are presented as mean±standard deviation or medium (range). APACHE: acute physiologic and chronic health evaluation, ICU: intensive care unit, MV: mechanical ventilation.

Results of Student's t-test.

Table 3. Differences between non-shock patients and shock patients

	Non shock (n=97)	Shock (n=65)	p-value
Sepsis (n)	40 (41.2)	40 (61.5)	0.015
Selenium level (ng/dl)	87.2±23.1	77.9±25.4	0.017
Zinc level (μg/dl)	50.2±24.2	45.8±26.7	0.273

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. Results of Student's t-test.

다. 평균 혈중 셀레늄은 패혈증군에서 75.7±26.7 ng/dl로, 외상군의 94.6±19.8 ng/dl와 수술 후 상태군의 86.4±17.6 ng/dl보다 통계적으로 의미 있게 낮았다($p<0.001$, $p=0.038$). 그리고 패혈증군의 혈중 아연농도의 평균값은 외상군의 평균값보다 의미 있게 낮았다(43.4±25.4 μg/dl vs. 54.8±28.1 μg/dl; $p=0.038$). 그러나 패혈증군의 평균 혈중 아연농도는 수술 후 상태군과 유의미한 차이를 보이지 않았다(43.4±25.4 μg/dl vs. 51.4±18.4 μg/dl; Table 4).

Table 4. Selenium and zinc levels with respect to reasons for intensive care unit (ICU) admission

	Sepsis (n=80)	Trauma (n=47)	Postoperative (n=35)	F	p-value
Selenium (ng/dl)	75.7±26.7	94.6±19.8	86.4±17.6	10.309	<0.001
Zinc (ng/dl)	43.4±25.4	54.8±28.1	51.4±18.4	3.394	0.036

Selenium ^{a)}	n	Mean±SD	Homogeneity of variance	1	2	3
1 Sepsis	80	75.7±26.7	0.018		<0.001	0.038
2 Trauma	47	94.6±19.8	0.018	<0.001		0.142
3 Postoperative	35	86.4±17.6	0.018	0.038	0.142	
	162	83.5±24.4	0.018			

Zinc ^{b)}	n	Mean±SD	Homogeneity of variance	1	2	3
1 Sepsis	80	43.4±25.4	0.105		0.038	0.255
2 Trauma	47	54.8±28.1	0.105	0.038		0.819
3 Postoperative	35	51.4±18.4	0.105	0.255	0.819	
	162	48.4±25.3	0.105			

SD: Standard deviation.

^{a)}Post-hoc tests=Dunnnett's T3 method, ^{b)}Post-hoc tests=Tukey's method.

Results of ANOVA.

고찰

패혈증은 중환자실 사망의 가장 많은 원인으로 알려졌으며, 사망률은 비 합병성 패혈증의 경우 25%, 그리고 다장기 부전이 동반되는 경우 50~80%까지 증가하게 된다[11]. 미토콘드리아의 내막에서 전자가 전달될 때 발생하는 ROS는 조직에 강한 독성을 나타내고, 이것은 몇 가지의 항산화 방어기전들에 의해 제거된다[12]. 잘 알려진 항산화 방어기전으로는 슈퍼옥사이드 디스무타제(superoxide dismutase), 카탈라제(catalase), 아스코르빈산(ascorbic acid), 알파 토크페롤(α -tocopherol), 그리고 글루타티온 페록시다아제 등이 있다[12]. ROS의 생성과 항산화 방어 사이의 균형을 산화 균형(oxidative balance)이라고 한다[13]. 패혈증에서 혈관 내로 침범한 세균에 의해 생성되는 내독소는 염증반응을 일으키는데, 이는 상향조절(up-regulating)된 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)과 ROS, 그리고 산화질소(nitric oxide)에 의해 발생하며 백혈구의 부착과 이동을 촉진한다[12]. 이와 같이 염증반응은 세포내 산화 스트레스(oxidative stress)를 증가시키고, 그 결과 미토콘드리아의 기능부전이 발생하며 ROS는 더욱 증가하게 된다.

셀레늄은 글루타티온 페록시다아제의 보조인자이며, 항산화 방어기전의 중요한 부분으로, 이 효소의 생리학적 기능을 활성화시킨다[14]. 그리고 혈중 셀레늄의 농도와 글루타티온 페록시다아제의 활성은 양의 상관관계가 있으며, SIRS가 있는 중환자에서는 혈중 셀레늄과 글루타티온 페록시다아제의 활성도가 떨어져 있

음이 보고되었다[15]. 또한 SIRS나 패혈증이 있는 중환자에서 셀레늄농도는 사망과 관련있다는 보고도 있었다[16,17].

아연은 여러 전사요소와 효소계의 보조인자로 알려져 있으며, 세포매개 면역과 상처의 치유와 재생과 관련이 있다[18,19]. 또한 중환자실 치료 중에 있는 중환자에서 혈중 아연농도는 패혈증이 있는 환자에서 더욱 낮다는 보고도 있었다[20]. 그러므로 혈중 셀레늄과 아연의 결핍은 SIRS와 패혈증과 관련이 있는 것으로 볼 수 있으며, 셀레늄 아연의 정맥투여가 임상결과에 미치는 영향에 대한 여러 연구가 진행되어 왔다. SIRS나 패혈증이 있는 중환자에서 고용량의 정맥 셀레늄 투여가 조기 호흡기 관련 폐렴과 병원 획득성 폐렴의 발생을 감소시키며, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수를 빠르게 감소시키고[21] 사망을 감소시킨다는 보고가 있었다[22]. 그러나 최근 한 연구는 경정맥 셀레늄 500 μ g 투여 후 셀레늄 300 μ g, 20 mg의 아연, 항산화제를 경구 복용시킨 군과 대조군 사이에 28일 사망률, 중환자실 재원기간, 입원기간 그리고 기계호흡기간에 있어 통계적 차이가 없다는 것을 보고하였다[23]. 그러므로 SIRS나 패혈증이 있는 중환자에서, 혈중 셀레늄과 아연은 감소되어 있으나, 정맥을 통한 보충은 논란이 되고 있다.

대부분의 이전 연구들은 SIRS나 패혈증이 있는 중환자에 초점을 두어왔고, 상대적으로 외과환자에 대한 연구는 드물다. 그리고 대부분의 연구는 혈중 아연 수치에 관한 것들이다[4-6,8]. 심장수술 환자들에서 수술 후에 셀레늄이 감소되어있으며[9], 수술 위험과 사망과 관련이 있다는 것이 발견되었다[7]. Linko 등[2]에 의한

연구는 혈중 아연농도가 수술환자가 비수술 환자보다 낮음을 보고하였는데, 이것은 수술이 산화 스트레스와 전신염증을 증가시키는 것으로 생각된다.

본 연구는 중환자실에 입원한 외과 환자에 대하여 조사하였으며, 연구에 등록된 대부분의 환자들은 정상 범위보다 낮은 혈중 아연, 셀레늄농도를 나타내었다. 또한, 혈중 셀레늄은 외상이나 단순 수술 후 환자들보다 패혈증 환자에서 낮았다. 패혈증은 장관 천공과 관련된 범발성 복막염이 있는 환자(44명, 55.0%)와 장폐색과 교역이 있었던 환자(23명, 28.8%)에서 진단되었다. 이 결과들은 수술관련 패혈증이 증가된 산화 스트레스와 관련이 있다는 것을 시사하며, 혈중 셀레늄과 아연의 감소는 항산화 방어기전에 의해 일어남을 의미한다. 생존군과 사망군 사이에 셀레늄과 아연 수치의 차이가 없었으나, 쇼크가 있었던 환자에서는 셀레늄 수치가 의미 있게 낮았다. 이는 쇼크가 있던 65명의 환자 중에 40명이 패혈증이었으며, 쇼크가 없었던 환자 97명 중에 40명만이 패혈증이 있었던 것과 관련이 있어 보인다($p=0.015$).

본 연구는 후향적 분석이고 상대적으로 적은 환자수를 대상으로 하였다는 제한점이 있다. 그러나 외과 환자에서 혈중 셀레늄과 아연의 영향을 확인하였던 연구는 드물며, 이들은 거의 심장 수술 환자에서 시행되었던 것들이다. 반면 이번 연구는 외상과 외과적 치료를 요하는 위장관의 패혈증 또는 수술 후 상태의 환자들이 포함되어있다는 점이 특징적이다.

쇼크가 있는 외과계 중환자에서 혈중 셀레늄은 쇼크가 없었던 환자에 비해 유의하게 낮았다. 또한 셀레늄은 외상 환자와 단순 수술 후 환자에 비해 패혈증 환자에서 더욱 저하되어 있었다. 그러나 혈중 셀레늄이 사망과 입원기간에 미치는 영향은 없었다. 또한 패혈증 환자에서 혈중 아연수치는 외상환자에서 보다 의미 있게 낮았다. 본 연구에서 셀레늄과 아연은 환자의 임상결과를 예측하는 데 있어 유의성을 보여주지는 못하였다. 혈중 셀레늄과 아연의 역할을 좀더 정확하게 확인하기 위해 대규모의 전향적 연구가 필요하겠다.

감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 기초과학연구사업 지원을 받아 시행되었다(Grant No. 2012R1A1A2007915).

References

1. Daniels LA. Selenium metabolism and bioavailability. *Biol Trace Elem Res* 1996;54:185-99.
2. Linko R, Karlsson S, Pettilä V, Varpula T, Okkonen M, Lund V, et al; FINNALI Study Group. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:615-21.
3. Demling RH, DeBiaise MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995;11:651-73.
4. Zamparelli R, Carelli G, Pennisi MA, Baruffi E, Schiavello R, Intonti MA, et al. Zinc and copper metabolism during open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;20:241-5.
5. Cornelisse C, Van der Sluys Veer J, Binsma JJ, Van den Hamer CJ. Investigation of the zinc status of surgical patients—II. Influence of vascular reconstruction on the zinc status. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986;13:557-63.
6. Nuutinen LS, Ryhänen P, Pihlajaniemi R, Hollmén A, Tyräinen L. The levels of zinc, copper, calcium and magnesium in serum and urine after heart-valve replacement. Effects of oxygenator type and postoperative parenteral nutrition. *Infusionsther Klin Ernähr* 1981;8:214-7.
7. Koszta G, Kacska Z, Szatmári K, Szeráfin T, Fülesdi B. Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery. *J Anesth* 2012;26:812-21.
8. Alfieri MA, Leung FY, Grace DM. Selenium and zinc levels in surgical patients receiving total parenteral nutrition. *Biol Trace Elem Res* 1998;61:33-9.
9. Stoppe C, Schälte G, Rossaint R, Coburn M, Graf B, Spillner J, et al. The intraoperative decrease of selenium is associated with the postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2011;39:1879-85.
10. Shim H, Jang JY, Lee SH, Lee JG. Correlation of the oxygen radical activity and antioxidants and severity in critically ill surgical patients-study protocol. *World J Emerg Surg* 2013;8:18.
11. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005;33:1708-16.
12. Víctor VM, Espulgues JV, Hernández-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets* 2009;9:376-89.
13. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107:57-64.
14. Burk RF. Selenium: recent clinical advances. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:162-6.
15. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Pittini G, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med* 2009;35:882-9.
16. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*

- 1998;26:1536-44.
17. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
18. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:66-9.
19. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007;15:2-16.
20. Besecker BY, Exline MC, Hollyfield J, Phillips G, Disilvestro RA, Wewers MD, et al. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1356-64.
21. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, Galusso F, Facchin G, Hardy G. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011;37:1120-7.
22. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013;41:1555-64.
23. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.